







Method of making solid medicaments with active agents applied in form of drops.**Publication number:** EP0011268**Publication date:** 1980-05-28**Inventor:** VOSS GUNTHER M; GRUBER PETER DR DIPL-CHEM**Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)**Classification:****- international:** **A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10; A61K9/20; A61K9/50; B41J3/407; A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10; A61K9/20; A61K9/50; B41J3/407; (IPC1-7): A61J3/00****- European:** A61J3/00; A61K9/20P; B41J3/407D**Application number:** EP19790104447 19791112**Priority number(s):** DE19782849494 19781115**Also published as:** US4322449 (A1)
 SU1017160 (A1)
 JP55108815 (A)
 ES8101883 (A0)
 DE2849494 (A1)

more >>

Cited documents: DE2656387**Report a data error here**

Abstract not available for EP0011268

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

Family list

21 family members for: **EP0011268**

Derived from 17 applications

[Back to EP0011268](#)

- 1 **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ARZNEIMITTELN MIT TROEPFCHENFOERMIG AUFGEBRACHTEN WIRKSTOFFEN.**
Inventor: **Applicant:**
EC: **IPC:** *A61J3/00; A61J3/00; (IPC1-7): A61J3/00*
Publication info: **AT2113T T** - 1983-01-15
- 2 **PREPARATION OF SOLID PHARMACEUTICALS**
Inventor: VOSS GUNTHER; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*
Publication info: **AU530180B B2** - 1983-07-07
- 3 **PREPARATION OF SOLID PHARMACEUTICALS**
Inventor: VOSS GUNTHER; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+13)*
Publication info: **AU5285779 A** - 1980-05-22
- 4 **PHARMACEUTICAL WITH DOTTED ACTIVE SUBSTANCE AND PROCESSES FOR THE PREPARATION THEREOF**
Inventor: VOSS GUNTHER M; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*
Publication info: **CA1144479 A1** - 1983-04-12
- 5 **METHOD OF MAKING THE PHARMACEUTIC PREPARATION WITH DOTTED ACTIVE AGENT**
Inventor: VOSS GUNTHER; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*
Publication info: **CS222678 B2** - 1983-07-29
- 6 **Method of making solid medicaments with active agents applied in form of drops.**
Inventor: VOSS GUNTHER M; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*
Publication info: **DD147203 A5** - 1981-03-25
- 7 **Method of making solid medicaments with active agents applied in form of drops.**
Inventor: VOSS GUNTHER M; GRUBER PETER DIPL **Applicant:** VOSS GUNTER M
CHEM DR
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*
Publication info: **DE2849494 A1** - 1980-05-29
- 8 **METHOD OF MAKING SOLID MEDICAMENTS WITH ACTIVE AGENTS APPLIED IN FORM OF DROPS**
Inventor: VOSS GUNTHER M; GRUBER PETER DR **Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)
DIPL CHEM
EC: **IPC:** *A61J3/00; A61J3/00; (IPC1-7): A61J3/00*
Publication info: **DE2964438D D1** - 1983-02-03
- 9 **Method of making solid medicaments with active agents applied in form of drops.**
Inventor: VOSS GUNTHER M; GRUBER PETER DR **Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)
DIPL-CHEM
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*
Publication info: **EP0011268 A1** - 1980-05-28
EP0011268 B1 - 1982-12-29
- 10 **Method of making solid medicaments with active agents applied in form of drops.**
Inventor: **Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)
EC: *A61J3/00; A61K9/20P; (+1)* **IPC:** *A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)*

- Publication info: ES485873D D0** - 1980-12-16
ES8101883 A1 - 1981-04-01
- 11 PROCESS FOR PRODUCING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**
Inventor: VOSS GUNTHER; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: A61J3/00; A61K9/20P; (+1) **IPC:** A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)
Publication info: HU181977 B - 1983-11-28
- 12 ACTIVE SUBSTANCE DROPPING MEDICINE AND ITS MANUFACTURE**
Inventor: GIYUNTAA FUOSU; PEEKUU GURUUBAA **Applicant:** THOMAE GMBH DR K
EC: A61J3/00; A61K9/20P; (+1) **IPC:** A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+11)
Publication info: JP1639610C C - 1992-02-18
JP2048524B B - 1990-10-25
JP55108815 A - 1980-08-21
- 13 Method of making solid medicaments with active agents applied in form of drops.**
Inventor: VESS GUNTHER; VOSS GUNTHER; (+1) **Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)
EC: A61J3/00; A61K9/20P; (+1) **IPC:** A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)
Publication info: R079155 A1 - 1983-10-15
- 14 PROCESS FOR PREPARING SOLID MEDICAL PREPARATIONS**
Inventor: VOSS GUNTER; GRUBER PETER **Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)
EC: A61J3/00; A61K9/20P; (+1) **IPC:** A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+10)
Publication info: SU1017160 A3 - 1983-05-07
- 15 Pharmaceuticals having dotted active ingredients and a method and apparatus for the preparation thereof**
Inventor: **Applicant:**
EC: A61J3/00; A61K9/20P; (+1) **IPC:** A61K9/16; A61J3/00; A61J3/10 (+9)
Publication info: USRE31764E E - 1984-12-11

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑮ Anmeldenummer: 79104447.2

⑤① Int. Cl.³: A 61 J 3/00

⑯ Anmeldetag: 12.11.79

③① Priorität: 15.11.78 DE 2849494

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.05.80 Patentblatt 80/11

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

⑦① Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
Postfach 720
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

⑦② Erfinder: Voss, Gunther M.
Ziegelstadel 10
D-8918 Diessen(DE)

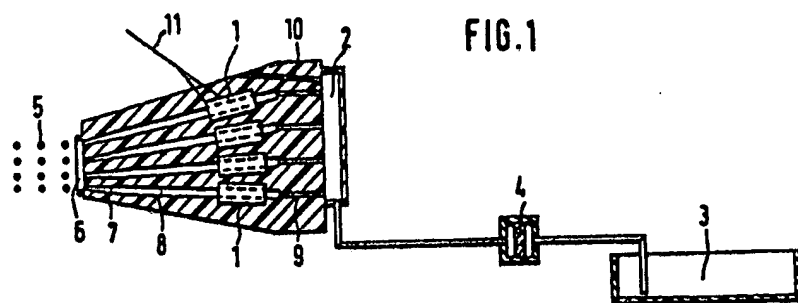
⑦③ Erfinder: Gruber, Peter, Dr. Dipl.-Chem.
Wetterkreuzstrasse 36
D-7950 Biberach 1(DE)

⑥⑤ Arzneimittel mit aufgepunktetem Wirkstoff und Verfahren zur Herstellung.

⑥⑦ Arzneimittelformen, die mit einem flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoff in Form von diskreten Tröpfchen (8) von definiertem Volumen bepunktet sind. Das Aufpunkten des Wirkstoffes auf die Arzneiformen geschieht mittels piezoelektrischer Dosiersysteme (1) oder unter Verwendung eines Hochdruckbepunktungssystems, bei welchem ein Flüssigkeitsstrahl unter hohem Druck durch eine Düse in Tröpfchen aufgebrochen wird, die Tröpfchen elektrisch aufgeladen und elektrostatisch in Richtung auf die Arzneiformen abgelenkt werden.

EP 0 011 268 A1

./...



Case 5/730 D

Dr.Bu/st

Europa-Text

DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS
=====

5 Arzneimittel mit aufgepunktetem Wirkstoff und Verfahren zur Herstellung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit aufgepunktetem Wirkstoff und Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel. Die Arzneimittel werden durch dosiertes Bepunkten mit flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoffen auf die entsprechenden Arzneiformträger hergestellt.

Die pharmazeutische Industrie ist in den letzten Jahren durch intensive Forschung zu immer effektiveren Wirkstoffen gelangt. Während die meisten in früheren Jahren entwickelten Wirkstoffe im mg-Bereich dosiert wurden (übliche Dosen: ca. 20-150 mg pro 15 Tablette), sind inzwischen Wirkstoffe erfunden worden, deren Dosis pro Tablette bei wenigen liegt. Derartige Wirkstoffe bereiten bei der Verarbeitung Schwierigkeiten, da die Menge des Wirkstoffs im Verhältnis zur Restmasse des Formlings un- 20 verhältnismäßig klein wird. Aus diesem Grund kann durch Vermischen keine ausreichend gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs im gesamten Formling erreicht werden. So wurden z.B.

bei einer Untersuchung der auf dem U.S. Markt befindlichen Digoxintabletten Abweichungen von bis $\pm 50\%$ von der deklarierten Menge Dioxin je Tablette festgestellt.

5 Bisher mußte der Wirkstoff in dem Granulat gleichmäßig verteilt werden, dabei sind bei niedrig zu dosierenden Wirkstoffen umfangreiche Sicherheitsvorkehrungen zu treffen, beispielsweise auch zum Schutze des Bedienungspersonals; desweiteren sind umfangreiche technische Operationen, wie Mischen, Granulieren, Verreiben bzw. Feinstmahlen, unumgänglich notwendig. Im übrigen kann beim Verpressen zu Tabletten von 10 niedrigdosierten Wirkstoffen durch nichtvermeidbare Sintervorgänge die Auflösegeschwindigkeit und damit die Resorbierbarkeit des Wirkstoffes im Körper negativ beeinflusst werden. Bei der Herstellung von Tabletten oder Drageekernen mit sehr 15 niedrig zu dosierenden Wirkstoffen kommt es ganz besonders auf die exakte Dosierung dieser Wirkstoffe an, diese geforderte exakte Dosierung ist aber bei den herkömmlichen Verfahren oft nur unzureichend möglich.

Es wurde nun gefunden, daß eine extrem genaue Dosierung solcher 20 Wirkstoffe auf Arzneiformträger dadurch erreicht werden kann, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff in definierter Menge in Form von diskreten Tröpfchen von definiertem Volumen auf den Arzneiformträger aufgepunktet wird. Das Aufpunkten geschieht z.B. mittels röhrenförmiger oder plättchenförmiger piezoelektrischer Dosiersysteme. Der flüssige, 25 gelöste oder suspendierte Wirkstoff kann aber auch nach Anlegen eines hohen Druckes beim Durchgang durch eine enge Düse in diskrete Tröpfchen definierten Volumens zerteilt werden, wobei die einzelnen Tröpfchen nachfolgend elektrisch 30 aufgeladen und elektrostatisch an die Arzneiformträger gezielt abgelenkt werden.

Ein zum Aufpunkten des flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoffes auf den Arzneiformträger geeignetes System besteht beispielsweise aus einem oder einer ganzen Reihe von Kanälen in der Art, daß ein röhrenförmiger Piezoschwinger einen Abschnitt jeden Kanals konzentrisch umhüllt. Als Elektroden zum Anlegen des elektrischen Feldes dienen leitfähige Schichten, z.B. Silberschichten, auf den Mantelflächen des röhrenförmigen Piezoschwingers. Die Austrittsöffnungen der Kanäle sind düsenförmig ausgebildet und werden so ausgerichtet, daß jede einzelne einen bestimmten Bereich des Arzneiformträgers mit einem oder einer definierten Anzahl, voluminmäßig definierter Tröpfchen des flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoffes bepunktet. Die einzelnen Kanäle sind in ihrer Aufgabeseite z.B. an eine gemeinsame Verteilerplatte, die in Verbindung mit einem Vorratsbehälter steht, angeschlossen und werden von dort mit dem flüssigen oder suspendierten Wirkstoff versorgt (vgl. Fig. 1).

Das Zurückfließen der Flüssigkeit oder Suspension in dem Düsenkanal ist beispielsweise dadurch erschwert, daß der Düsenkanal zur Austrittsöffnung hin verengt ist. Infolge der Eigenschaft von Piezoschwingern, z.B. von piezokeramischen Massen, beim Anlegen eines bestimmten elektrischen Feldes eine elastische Deformation zu erleiden, entsteht in den röhrenförmigen Piezoschwingern eine auf die Flüssigkeit gerichtete Stoßwelle. Die damit verbundene Druckerhöhung führt zum Herauschießen kleinster Wirkstoffmengen in Keulenform aus den Austrittsöffnungen, wobei diese Flüssigkeitskeulen nach Verlassen der Austrittsöffnungen Kugelform annehmen. Der Durchmesser eines Kanals beträgt vorteilhafterweise circa 1 mm in seinem Mittelteil, der einzelne Kanal ist an seiner Austrittsöffnung verjüngt. Der Durchmesser der Austrittsöffnung beträgt beispielsweise 0,1 mm.

Der Vorratsbehälter liegt tiefer als die Austrittsöffnungen, man spricht deshalb von einem Unterdrucksystem. Durch den Höhenunterschied entsteht ein statischer Unterdruck in den Kanälen. Dieser statische Unterdruck wird beim Anlegen des elektrischen Feldes in Verbindung mit der Kapillarwirkung in den Kanälen für einen kurzen Augenblick überkompensiert.

Der Kanal, der von dem Piezoschwinger umschlossen wird, kann vor oder hinter diesem beliebig gekrümmt sein; diese Ausgestaltung dient zur besseren Anpassung des Wirkstoff-Dosiersystems an die räumlichen Gegebenheiten z.B. der Tablettenpresse. Der Kanal kann jedoch auch räumlich nach dem Piezoschwinger sich in zwei oder mehrere Kanäle verzweigen, so daß ein Piezoschwinger mehrere Kanäle mit separaten Austrittsöffnungen versorgt.

Die Austrittsöffnungen können z.B. Löcher in einer Glas- oder Metallplatte sein. Besteht der Kanal aus einer Glaskapillare, so kann die Austrittsöffnung durch das Ausziehen des Glasröhrchens an seinem Ende gebildet werden.

Eine andere vorteilhafte Ausführungsform zum Bepunkten mit flüssigen oder suspendierten Wirkstoffen besteht in der Verwendung von plättchenförmigen bzw. planaren, nach dem piezoelektrischen Prinzip arbeitenden Wandlern, die vorzugsweise in einer Verteilerkammer konzentrisch über dem Eingang der Kanäle angebracht sind; am Ende der Kanäle befinden sich wieder verjüngte Austrittsöffnungen. Bei einer vorzugsweisen Ausführungsform liegt das Piezoplättchen in einer Verteilerkammer horizontal konzentrisch zum vertikal wegführenden Kanal. Die Piezoplättchen liegen in oder an dieser Kammer zur Aufnahme des flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoffes. Es können auch mehrere Kanäle von einer gemeinsamen Kammer wegführen, die ihrerseits an einer gemeinsamen Flüssigkeitsversorgung angeschlossen ist. So kann z.B. auch ein planarer Schwinger

(Piezoplättchen) gleichzeitig eine Druckwelle in mehreren, sich an die gleiche Verteilerkammer anschließenden Kanälen erzeugen.

- 5 Eine weitere vorteilhafte, konstruktiv vereinfachte Ausfuhrungsform beinhaltet einen hubstarken, planaren Schwinger in der Kammer und einen von der Kammer ausgehenden Kanal, an dessen Ende sich mehrere, gegebenenfalls räumlich verschieden ausgerichtete Düsen befinden. Durch eine derartige Anordnung kann mit einem einzigen, von dem Piezoschwinger erzeugten
- 10 Hub eine Flächenbepunktung des Arzneimittelformlings erreicht werden (vgl. Fig. 2a, b, c).

- Um die durch Piezowandler erzeugten Tröpfchen gezielt an die gewünschten Oberflächen der Arzneiformträger zu bringen, ist es in manchen Fällen von Vorteil, diese nach Verlassen der Aus-
- 15 trittsöffnungen durch Anlegung einer elektrischen Spannung aufzuladen, um sie anschließend durch elektrostatische Ablenkung in ihrer Bahn gezielt zu steuern. Diese Steuerung läßt sich mit gebräuchlichen Mitteln durchführen, beispielsweise nach dem Prinzip der Kathodenstrahlablenkung in einer
- 20 Fernsehröhre.

- Die piezokeramischen Körper können auch als Ventile zum Einsatz kommen, wenn man die Wirkstoffflüssigkeit oder -suspension mit Druck dem Schwinger bzw. Wandler zuführt, der sich je nach Ansteuerung öffnet oder schließt. Beim An-
- 25 steuern öffnet sich kurzfristig beispielsweise eine schlitzförmige Öffnung in einem, die Flüssigkeit unter Druck enthaltenden Kanal, durch die das Füllgut in Tropfenform abgegeben wird; die Öffnung kann in dem Schwinger selbst, der als Ventil den unter Druck stehenden Raum schließt, oder in der Rand-
- 30 zone zwischen dem Schwinger und dem die Wände des Kanals bildenden Material angebracht sein. Dieser Vorgang ist auch in umgekehrter Weise möglich, bei Ansteuerung verschließt der Schwinger den unter Druck stehenden Raum.

- Die zur Bepunktung notwendigen Tropfen lassen sich auch nach dem sogenannten Hochdruckverfahren erzeugen. Bei dem Hochdruckverfahren wird die Wirkstoffflüssigkeit oder -suspension unter hohem Druck durch eine oder mehrere enge Düsen gepreßt.
- 5 Der hohe Druck wird beispielsweise durch eine Pumpe erzeugt. Unmittelbar nach Verlassen der Düse teilt sich die Flüssigkeit in feine gleichmäßig große Tröpfchen, die anschließend durch eine Ladeelektrode aufgeladen werden; die elektrisch geladenen Tröpfchen werden elektromagnetisch bzw. elektro-
- 10 statisch an die gewünschten Stellen der Arzneiformträger abgelenkt (vgl. Fig. 3).

Die durch das vorstehend beschriebene Hochdrucksystem erzeugten Tröpfchen haben beispielsweise einen Durchmesser von 20 μm .

- 15 Das bevorzugt eingesetzte Wirkstoffdosiersystem, auch Mikropumpensystem genannt, arbeitet mit röhrenchenförmigen oder plättchenförmigen Piezoschwingern. Beim Anlegen eines Spannungsimpulses von beispielsweise 100 Volt und einer Impulsdauer von 20 Mikrosekunden werden Tröpfchen mit einer Ge-
- 20 schwindigkeit von ca. 4 m/sec und sehr konstantem Tröpfchengewicht von beispielsweise 0,8 μg (0,0008 mg) ausgestoßen. Je nach elektronischer Ansteuerung kann die Tropfenfrequenz zwischen 1 und 50 000 Tropfen pro Sekunde, bevorzugt bei 3000 Tropfen pro Sekunde, liegen.
- 25 Die Dosierung läßt sich durch folgende Parameter steuern:
- a) durch den Durchmesser der Austrittsöffnung der Düsenkanäle,
 - b) durch die an den Piezoschwinger angelegte Spannung,
 - c) durch die Tröpfchenfrequenz,
 - d) durch die Anzahl der Düsenkanäle,
 - 30 e) durch die Hubstärke des verwendeten röhrenförmigen oder planaren Schwingers,

- f) durch die Wirkstoffkonzentration der Lösung bzw. Suspension,
- g) durch die Anzahl der Wirkstoffpunkte pro Arzneiformträger.

Die Figuren 1 bis 3 sollen in beispielhafter Weise schematisch einige mögliche Vorrichtungen zum Bepunkten von Arzneiform-
5 trägern mit flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoffen verdeutlichen.

Die Figur 1 zeigt schematisch im Querschnitt ein Bepunktungs-
system mit piezoelektrischen Wandlern (1), die jeweils einen
Düsenkanal (8) umhüllen; der Düsenkanal endet in einer Ver-
10 jüngung (7); die einzelnen Verjüngungen (7) stehen an entsprechenden Öffnungen einer Austrittsdüsenplatte (6) an, wobei die durch die Verjüngungen (7) und die Öffnungen der Austrittsplatte (6) gebildeten Düsen bei Betätigung der Vorrichtung Flüssigkeitströpfchen (5) abgeben. Der Düsenkanal
15 (8) ist über einen verjüngten Flüssigkeitskanal (9) an eine Flüssigkeitskammer (2) angeschlossen. Die Verteilerkammer (2) weist einen Entlüftungskanal (10) auf; die Verteilerkammer ist über eine Filterplatte (4) mit einem Flüssigkeitsvorratsbehälter (3) verbunden. Die elektrische Ansteuerung
20 der piezoelektrischen Wandler erfolgt über Kontakte (11).

Die Figuren 2a, 2b und 2c zeigen Querschnitte durch verschieden konstruierte Bepunktungsköpfe mit planaren, nach dem piezoelektrischen Prinzip arbeitenden Wandlern. Hierbei ist
(1) ein planarer piezoelektrischer Wandler mit Kontakten (11)
25 zur elektrischen Ansteuerung. Der planare piezoelektrische Wandler liegt in einer Flüssigkeitskammer (12), die über die Flüssigkeitsleitung (13) mit einem Vorratsbehälter verbunden ist. Von der Kammer (12) geht ein oder mehrere Düsenkanäle (18) ab, deren Verjüngungen (17) an einer Austrittsdüsenplatte (6) enden; (5) stellen die freigesetzten Flüssigkeits-
30 tröpfchen dar.

Die Figur 3 beschreibt schematisch einen Querschnitt durch ein sogenanntes Hochdruckbepunktungssystem. Aus einem Flüssigkeitsvorratsbehälter (21) wird mittels Pumpe (22) durch ein Filter (23) Flüssigkeit in die Düse (24) gepreßt. Der an der Düse (24) freigesetzte Flüssigkeitsstrahl (27) zerfällt in Tropfen (28), die durch einen Tropfenaufkladering (25) elektrisch geladen und mittels einer Ablenkplatte (26) in einem elektrischen Feld abgelenkt werden. Der abgelenkte Flüssigkeitstropfen (29) bepunktet die Arzneiformträger. Die übrigen Tropfen (29) werden durch eine Absaugelektrode (100) angezogen und gesammelt und über die Leitung (110) wieder in den Behälter (21) zurückgeführt.

Zur dosierten Aufbringung von Wirkstoffen auf Arzneiformträger ergeben sich damit folgende Möglichkeiten:

- 15 Bei der Herstellung von Tabletten geht man von einem Trägergranulat aus, welches in üblicher Weise über den Granulatfüllschuh in die Matrizen volumetrisch eingebracht wird. Unmittelbar nach Verlassen der Füllstation wird die Wirkstoffflüssigkeit auf das Granulat eingepunktet. Verwendet man dabei ein Dosiersystem (vgl. Fig. 2c) mit einem hubstarken Planarschwinger, das eine an die Form und Größe der Oberfläche der Matrize angepaßte Anzahl von Düsenöffnungen aufweist, so kann z.B. durch einen einzigen Hub die gewünschte Wirkstoffmenge verteilt aufepunktet werden.
- 25 Eine gleichmäßige Bepunktung der Oberfläche des in der Matrize befindlichen Granulates kann auch dadurch erfolgen, daß die in einer Reihe angeordneten Mikropumpen elektronisch so angesteuert werden, daß nur die Mikropumpen Wirkstoffflüssigkeit abgeben, die gerade über der vorbeilaufenden Granulatoberfläche sich befinden.
- 30

Die oben beschriebenen Bepunktungssysteme können aber auch an der Stelle in der Tablettenpresse angebracht sein, an der der fertige Preßling zum Ausstoß aus der Matrizenform ansteht, es wird also der flüssige Wirkstoff auf den fertigen Formling direkt aufgepunktet. Schließlich kann ein Bepunkten des Wirkstoffträgers durch diese beiden Bepunktungssysteme auch in der Weise durchgeführt werden, daß die fertigen Placebo-Wirkstoffträger an den genannten Dosiersystemen außerhalb des Bereiches der Tablettiermaschine vorbeigeführt werden; mit anderen Worten, die Formlinge werden vereinzelt und in Reihen geordnet an dem Bepunktungssystem vorbeigeführt, wobei z.B. durch Fotozellen die Bepunktungsvorgänge ausgelöst werden. Die erwähnten Dosiersysteme können natürlich auch an Kapselabfüllmaschinen angebracht werden.

Bei flächigen, konkaven oder konvexen Wirkstoffträgern, z.B. Oblaten, lassen sich die einzelnen Mikropumpen so ansteuern, daß dadurch auf der Fläche des Wirkstoffträgers ein geometrisches Muster entsteht; wird die Wirkstofflösung angefärbt, so kann gleichzeitig mit der Wirkstoffdotierung auch eine Codierung oder Beschriftung auf der Trägeroberfläche berührungslos erzielt werden. Da der Dotierungsvorgang berührungslos abläuft, spielt die eigentliche Geometrie der Oberfläche des Wirkstoffträgers keine Rolle, diese Oberfläche kann z.B. konvex oder konkav oder auch völlig unregelmäßig geformt sein. Die Verwendung einer eingefärbten Wirkstofflösung bietet noch einen zusätzlichen Vorteil: mit Hilfe eines automatischen Lesegerätes (z.B. Scanner) kann die Vollständigkeit der Dosierung geprüft werden.

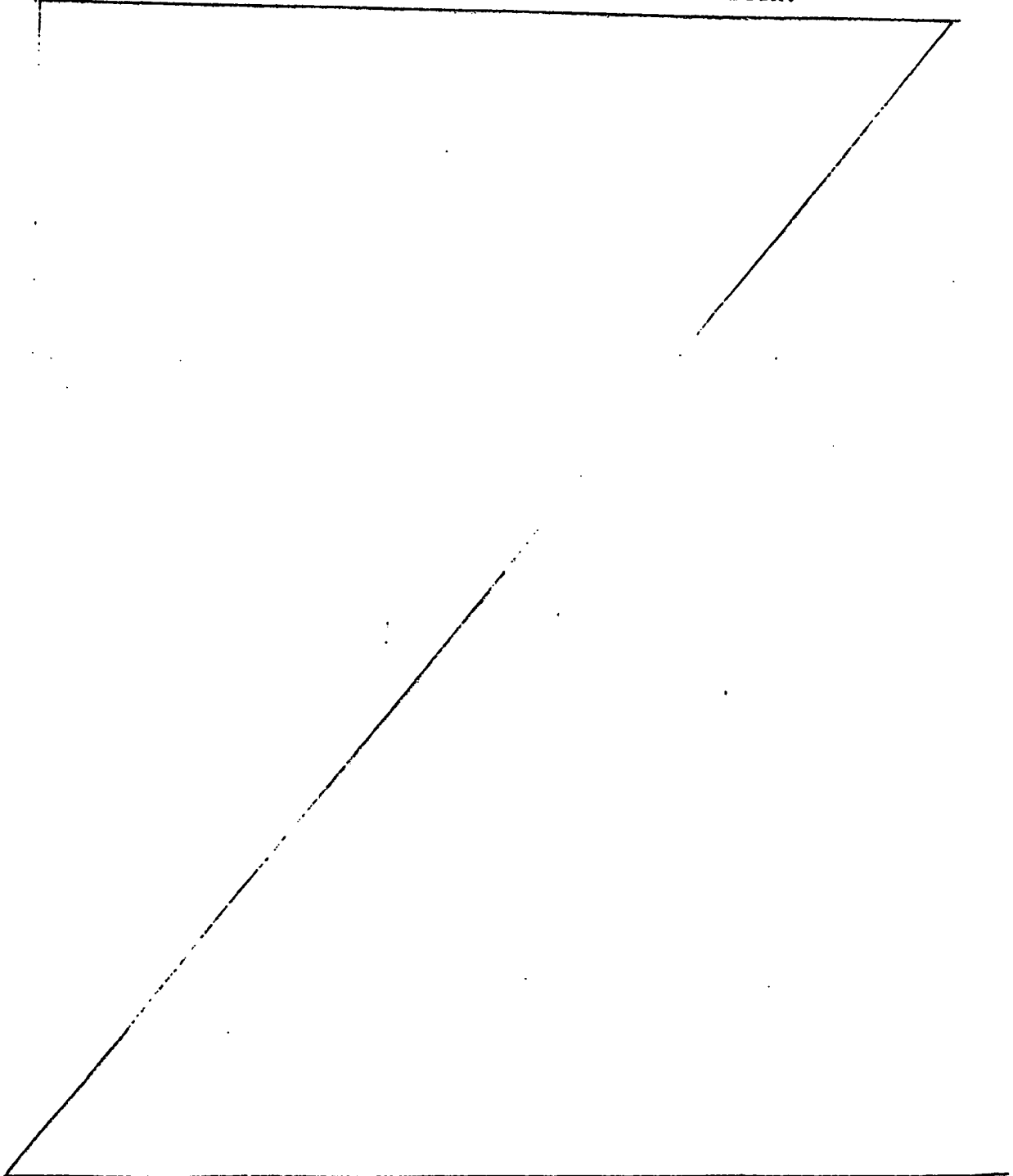
Die abgegebenen Tröpfchen können natürlich auch durch ein elektronisches Zählwerk erfaßt werden. Der Wirkstoff wird im allgemeinen in physiologisch unbedenklichen Lösungsmitteln, wie Wasser, Glycerin, Glycol oder Alkoholen, wie Äthanol, gelöst. Der Wirkstoff kann auch in einer Kugelmühle fein vermahlen in einem Suspensionsmittel suspendiert werden.

Es werden bei den vorstehend beschriebenen Bepunktungssystemen jeweils Tröpfchen der Wirkstofflösung oder -suspension von genau gleicher Größe und gleichem Gewicht auf den Wirkstoffträger übertragen; hierbei kann die Zahl der pro Bepunktungs-
5 vorgang aufgebrauchten Tröpfchen durch eine elektronische Steuerung, gewünschtenfalls jeder einzelnen Düse, genau begrenzt werden, wobei bei vorgegebenem Gehalt des Wirkstoffes z.B. in der Lösung oder Suspension eine außerordentlich genaue Dosierung ermöglicht wird. Die einzelnen Bepunktungsvorgänge
10 sind selbstverständlich mit der Drehzahl der Tablettiermaschine verkoppelt; zur Erzeugung entsprechender Signale, die der Steuerung eingegeben werden, dienen z.B. die Matrize abtastende Fotozellen.

Sehr vorteilhaft für die Herstellung bestimmter Arzneimittelformen wirkt sich die Tatsache aus, daß durch ein gezieltes
15 Bepunkten, insbesondere bei flächigen Wirkstoffträgern, sich einzelne Zonen mit ganz bestimmten Arzneimittelkonzentrationen, wobei diese Konzentrationen von Träger zu Träger in bestimmten Verhältnissen auch voneinander abweichen können, dotieren
20 lassen.

Das Verfahren der dosierten Bepunktung von Arzneiformträgern eröffnet eine Möglichkeit zur exakten Wirkstoffdotierung, wie sie nach den herkömmlichen Methoden nicht erreichbar war. Beim Einsatz von Placebo-Tabletten oder Dragées können diese
25 Placebo-Wirkstoffträger aus billigen Wirkstoffen rationell und damit wirtschaftlich in großen Mengen hergestellt werden. Anstelle von Placebo-Tabletten oder Dragées können auch flächige Arzneiformträger, wie Oblaten, Gelatineplatten oder solche aus saugfähigen Stoffen verwendet werden; nach den
30 herkömmlichen Dotierungsmethoden lassen sich diese Formträger nicht in wirtschaftlicher Weise exakt beaufschlagen. Bei

Einsatz der vorstehend erwähnten Träger entfallen aufwendige Operationen, wie Mischen, Granulieren, Trocknen und Verpressen von Granulaten. Damit ist eine wesentliche Reduzierung des Maschinenparkes und der Produktionsflächen möglich und das
5 fertige Arzneimittel kann billiger produziert werden.



Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie aber zu begrenzen:

Beispiel 1

Tabletten

5	Milchzucker	75 mg
	Maisstärke	125 mg
	sek. Calciumphosphat	40 mg
	lösliche Stärke	3 mg
	Magnesiumstearat	4 mg
10	kolloidale Kieselsäure	<u>3 mg</u>
		250 mg

- Ein Teil des vorstehend beschriebenen Gemisches wird intensiv mit einer wässrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und üblicherweise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das
- 15 Granulat wird mit den restlichen Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten von je 250 mg Gewicht verpreßt. Diesen Tabletten wird dann mit Hilfe eines planaren Schwingers, der in einer Kammer über einem, an seinem anderen Ende mit einem Düsenkranz versehenen Kanal angebracht ist, im Moment des Austritts
- 20 aus der Preßkammer eine Dosis von 0,06 mg des (gelösten) Wirkstoffs (z.B. Clonidin-Hydrochlorid in Wasser/Äthanol) aufpunktet. Bei der Wirkstoffbestimmung an 20 einzelnen Tabletten lagen alle Werte innerhalb der Fehlerbreite der Analyse-methode ($\pm 0,5 \%$).

Beispiel 2

Ein eßbarer Arzneiformträger wird mit dem Dosiersystem, ausgestattet mit 12 röhrenförmigen Piezoschwingern, bedruckt. Das Schriftbild, das Präparatename, Dosierung und Einnahmezeit
5 umfaßt, setzt sich aus 250 Punkten zusammen (1 Buchstabe wird aus ca. 20 Punkten gebildet). Das Gewicht eines Tropfens beträgt ca. $1\mu = 0,0001$ mg. Die Konzentration der Wirkstofftinte ist so eingestellt, daß das Schriftbild exakt $100\mu = 0,1$ mg Wirkstoff enthält. Das Dosiersystem arbeitet mit einer Ge-
10 schwindigkeit von 300 Buchstaben pro Sekunde, die Wirkstofftropfenfrequenz beträgt 3000 Punkte pro Sekunde.

Beispiel 3

In einer Vereinzelungsapparatur werden aus Milchzucker, Maisstärke und mikrokristalliner Cellulose hergestellte 9 mm Placebo-
15 tabletten mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1 m pro Sekunde an einem Dosierkopf vorbeigeführt. Der Dosierkopf besteht aus einem kräftigen planaren Piezoschwinger. 100 Düsenkanäle sind kreisförmig so angeordnet, daß sie gleichmäßig die gesamte Oberfläche der Tablette bepunkten. Der Dosiervorgang
20 ist in einer Millisekunde beendet. Während dieser Zeit hat der planare Piezoschwinger 5 Hübe durchgeführt und insgesamt 5 mg einer 20 %igen Wirkstoffsuspension abgegeben.
Bei der Wirkstoffbestimmung an 20 einzelnen Tabletten lagen alle Werte innerhalb der Fehlerbreite der Analysenmethode ($\pm 1\%$).
25 Es können ca. 200 000 Tabletten/h mit der Wirkstoffsuspension bepunktet werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e
=====

- 5 1) Verfahren zur Herstellung von festen Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoffe in definierter Menge in Form von diskreten Tröpfchen definierten Volumens auf den Arzneiformträger aufgepunktet werden.
- 10 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff vor dem Verpressen des Granulats zu Tabletten oder Kernen in dieses eingepunktet wird.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff nach dem Preßvorgang auf den dabei gewonnenen Formling aufgepunktet wird.
- 15 4) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiformträger in Reihe nebeneinander mit dem flüssigen, gelösten oder suspendierten Wirkstoff bepunktet werden.
- 20 5) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff auf das Pulverbett einer noch nicht verschlossenen Kapsel in einer Kapselabfüllmaschine aufgepunktet wird.
- 25 6) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff auf einen flächigen Wirkstoffträger in gewünschten geometrischen Verteilungen aufgepunktet wird.
- 7) Verfahren nach Anspruch 1 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff auf bestimmte Zonen eines flächigen Wirkstoffträgers in voneinander verschiedenen Dosierungen aufgepunktet wird.

- 8) Verfahren nach Anspruch 1, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff mit einem Farbstoff vermischt auf einen Arzneiformträger unter Bildung einer Codierung oder von Schriftzeichen aufgepunktet wird.
- 9) Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufpunkten mittels piezoelektrischer Dosiersysteme geschieht.
- 10) Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff unter hohem Druck durch eine Düse in diskrete Tröpfchen definierten Volumens zerteilt wird, die Tröpfchen anschließend elektrisch aufgeladen und elektrostatisch an die Arzneiformträger gezielt abgelenkt werden.
- 11) Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige, gelöste oder suspendierte Wirkstoff in definierter Menge in Form von diskreten Tröpfchen definierten Volumens auf einem Arzneiformträger aufgepunktet ist.

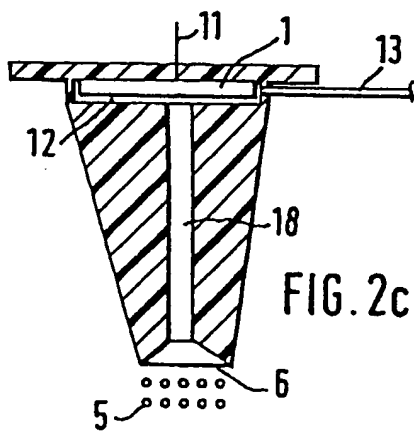
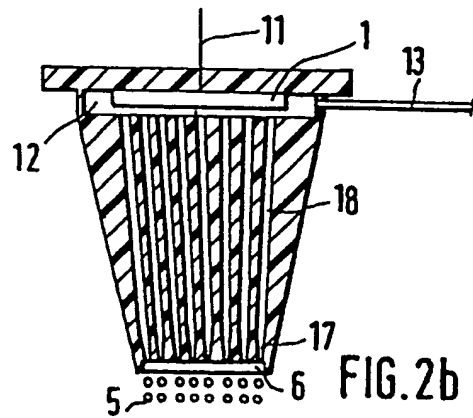
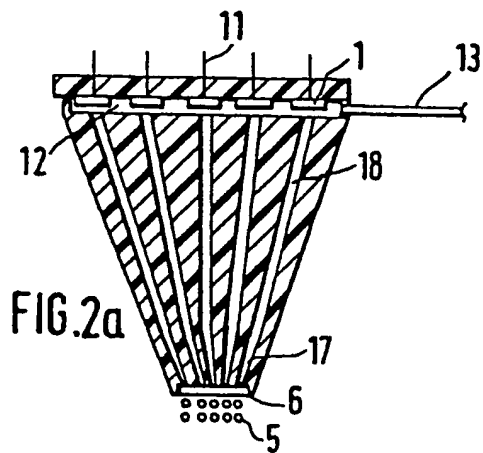
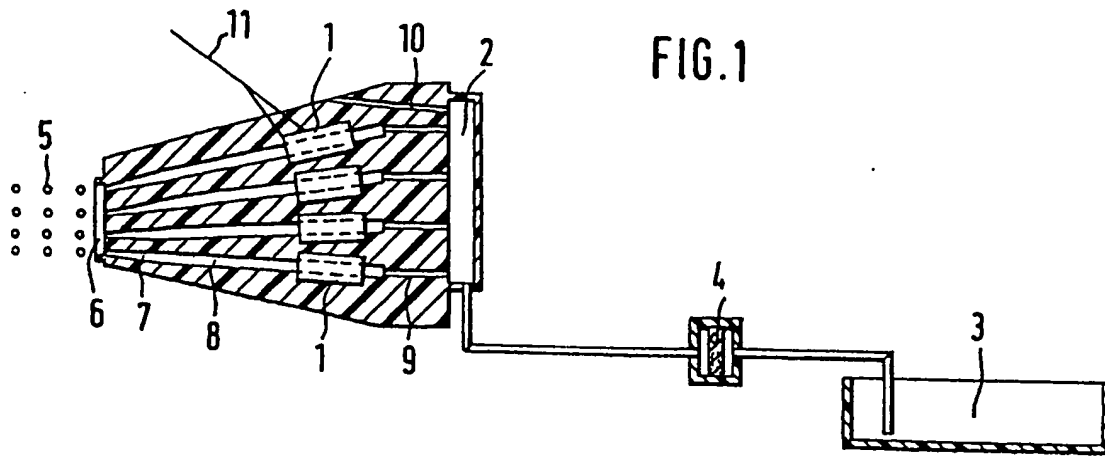
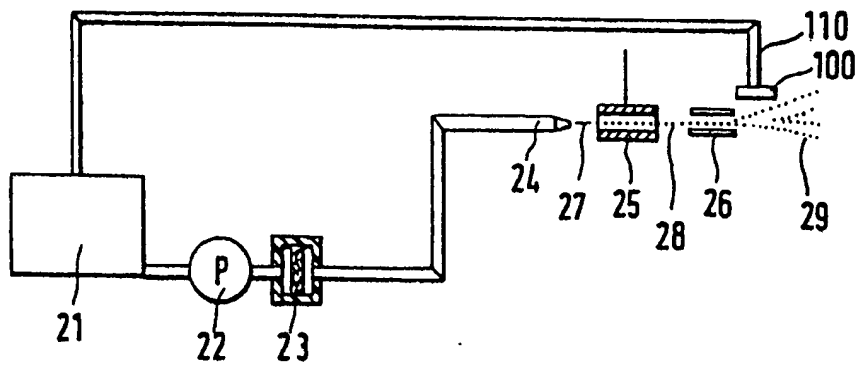


FIG. 3





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0011268
Nummer der Anmeldung

EP 79 104 447.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p>DE - A1 - 2 656 387 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO AG)</p> <p>* Anspruch 50; Seite 53, Zeilen 16 bis 25 *</p> <p>---</p> <p>SIEMENS-ZEITSCHRIFT Band 51, Nr. 4, 1977 Berlin</p> <p>J. HEINZE et al. "Lautloser Tintendruck für Schreibstationen"</p> <p>Seiten 219 bis 221</p> <p>* Seiten 219 und 220; Fig. 3 *</p> <p>----</p>	<p>1,6, 10,11</p> <p>9,10</p>	<p>A 61 J 3/00</p>
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL)
			<p>A 61 J 3/00</p> <p>A 61 K 9/00</p>
			KATEGORIE DER GENÄNNTEN DOKUMENTE
			<p>X: von besonderer Bedeutung</p> <p>A: technologischer Hintergrund</p> <p>O: nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P: Zwischenliteratur</p> <p>T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E: kollidierende Anmeldung</p> <p>D: in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L: aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	27-02-1980	DROPMANN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.